

## NOVEL CAMPTOTHECIN DERIVATIVE AND PRODUCTION THEREOF

Publication number: JP62195393  
Publication date: 1987-08-28  
Inventor: HIKIIE MANABU, YAEGASHI TAKASHI  
Applicant: YAKULT HONSHA KK  
Classification:  
- International: A61K31/675; A61P35/00; A61P35/02; C07F9/60;  
C07F9/6561; A61K31/675; A61P35/00; C07F9/00;  
(IPC1-7) A61K31/675; C07F9/60  
- European:  
Application number: JP19860034964-19860221  
Priority number(s): JP19860034964-19860221

Report a data error here

## Abstract of JP62195393

NEW MATERIAL: The compound of formula I (R is H or lower alkyl). EXAMPLE: Camptothecin 20-phosphoric acid ester. USE: An antitumor agent having low toxicity. PREPARATION: The compound of formula I can be produced by heating camptothecin of formula II or its 7-alkyl derivative in the presence of phosphoric acid and phosphorus pentoxide and heating the resultant polyphosphoric acid ester of camptothecin or its 7-alkyl derivative in the presence of water.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-195393

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)8月28日

C 07 F 9/60  
// A 61 K 31/675

ADU  
ADV

6917-4H  
7252-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全3頁)

⑮ 発明の名称 新規なカンプトテシン誘導体およびその製造方法

⑯ 特 願 昭61-34964

⑰ 出 願 昭61(1986)2月21日

⑱ 発 明 者 引 池 学 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社  
内

⑲ 発 明 者 八 重 樫 隆 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社  
内

⑳ 出 願 人 株式会社ヤクルト本社 東京都港区東新橋1丁目1番19号

㉑ 代 理 人 弁理士 南 孝 夫

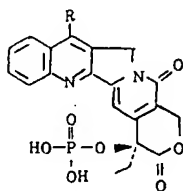
明 細 書

1. 発明の名称

新規なカンプトテシン誘導体およびその製造方法

2. 特許請求の範囲

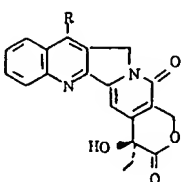
1) 一般式(I)



(I)

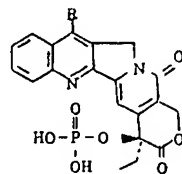
(式中、Rは水素原子または低級アルキル基である)で表わされる新規なカンプトテシン誘導体およびその塩。

2) 一般式(II)



(II)

(式中、Rは水素原子または低級アルキル基である)で表わされるカンプトテシンまたは7-アルキル誘導体を、リン酸および五酸化リンと共に加温し、カンプトテシンまたはその7-アルキル誘導体のポリリン酸エステルを生成せしめ、さらに水を加えて加温することを特徴とする一般式(I)

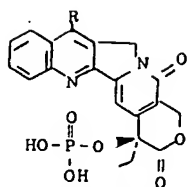


(I)

(式中、Rは水素原子または低級アルキル基である)で表わされる新規なカンプトテシン誘導体およびその塩、  
で表わされる新規なカンプトテシン誘導体およびその塩の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は抗腫瘍活性を有する一般式(I)



(I)

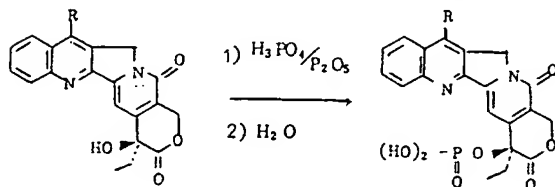
(式中、Rは水素原子または低級アルキル基である)で表わされる新規なカンプトテシン誘導体およびその塩ならびにその製造方法に関するものである。

カンプトテシンは、1966年ウォール(Wall)らが、カンプトテカ・アキュミナータ(*Camptotheca acuminata*: 中国名: 喜樹)から単離し、その抗腫瘍活性につき報告を行つて以来、広範な抗腫瘍スペクトラムと高い抗ガン活性を有するものとして注目されたものであつて、これまで、各国の研究機関においては、より抗腫瘍活性の高い、より低毒性の新規な誘導体を得るための合成研究がなされて来ている。

本発明者らは、カンプトテシンを基本構造とした種々の誘導体を合成し、その抗腫瘍活性を

しめ、さらに、これを適量の水と共に加温することによりカンプトテシン 20-モノリン酸エステル誘導体を生成せしめる。

これを反応式に示すと以下の如くである。



(II)

(I)

本発明に係る新規化合物は、水溶性に優れた物質であり、マウス白血病およびP388腫瘍に対し、著しい抗腫瘍活性を示し、有用範囲の広い制ガン剤として使用することができる。以下に実施例を示し、本発明をさらに具体的に説明する。

#### 実施例 1

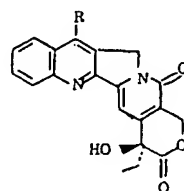
カンプトテシン 20-リン酸エステル  
リン酸(85%) 7.5 mlにカンプトテシン 1gを溶

調べた結果、カンプトテシン 20-リン酸エステル誘導体が、もとのカンプトテシンに比し、その抗腫瘍活性ならびに毒性において著しく、優れた特性を有することを見出した。

本発明は、かかる知見に基づいてなされたものであつて、前記一般式(I)で表わされる新規なカンプトテシン 20-リン酸エステルおよびその塩ならびにその製造方法を提供するものである。

本発明に係る上記一般式(I)で表わされる化合物は下記の如くして製造される。

#### 一般式



(II)

(式中、Rは、水素原子または低級アルキル基である)で表わされるカンプトテシンまたはその7-アルキル誘導体をリン酸および五酸化リンと共に加温し、ポリリン酸エステルを生成せ

解し、混合物の温度上昇に注意しながら五酸化リン 16.0gを少しずつ加えた。この反応混合物を50~60℃で72時間加温したのち、これに、さらに五酸化リン 8.2gを加え50~60℃で72時間加温した。次に、室温に冷却した後、水約300 mlを加え、50℃で10分間加温し、加水分解したのち、生じた不溶物を除き母液部をイオン交換クロマトグラフィー(ダイアイオン HP 20)により水/メタノール系溶媒で溶出すると、メタノール溶出面分より、黄色結晶が得られた。これをメタノールで再結晶精製すると標記の物質が200mgの黄色結晶として得られた。

融点: 194.0~195.0°(分解)

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3410, 2980, 2940, 1760, 1645, 1570, 1550, 1225, 1045, 1010.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$  ppm: 0.80(3H, t, J = 7.3 Hz, 20-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.08~2.21(2H, m, 20-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.29(2H, s, 5-CH<sub>2</sub>-), 5.38(2H, s, 17-CH<sub>2</sub>-),

7.38 (1H, s, 14-H), 7.71 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 11-H), 7.87 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 10-H), 8.12 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 9-H), 8.18 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 12-H), 8.69 (1H, s, 7-H)。

$^{31}\text{P}$ -NMR(DMSO- $d_6$  中)  $\delta$  ppm: -3.97。

(内部基準は pH 6.86 リン酸標準液を用いた。)

## 実施例 2

7-エチルカンブトテシン 20-リン酸エステル  
7-エチルカンブトテシン 0.5g をリン酸 (85%) 4.0ml に溶解し、この混合物の急激な温度上昇に注意しながら、これに、五酸化リン 8.3g を少しずつ加えた。この反応混合物を 60~70℃ で 48 時間加熱した後、更に五酸化リン 2.0g を加え、60~70℃ で 24 時間加熱した。次に、室温に冷却した後、水 20ml を加え、50℃ で 10 分間加熱して、加水分解したのち、生じた不溶物を除き、イオン交換クロマトグラフィー (ダイヤイオン HP 20) により水/メタノール系溶媒で溶出す

$d$ ,  $J=8.1\text{Hz}$ , 12-H)。

$^{31}\text{P}$ -NMR(DMSO- $d_6$  中)  $\delta$  ppm: -4.01

MS  $m/z$ : 457 ( $M^++H$ ), 479 ( $M^++Na$ )

なお、上記の 7-エチルカンブトテシンは、特開昭 56-158786 号公報記載の実施例 3~5 に準拠して製造することができる。

## 実施例 3

7-エチルカンブトテシン 20-リン酸エステルモノナトリウム塩

実施例 2 で得られた 7-エチルカンブトテシン 20-リン酸エステル 500mg を精製水 20ml に懸濁し、これに炭酸水素ナトリウム 84mg (0.9 当量) を加える。不溶物をミリポアフィルターを用いて除去し、母液を凍結乾燥すると 434mg の黄色アモルファス粉末が得られた。これを 10% 含水エタノールで再結晶すると黄色粒状晶の標記物質が得られた。このものは水溶性の物質である。

融点: 250~251℃ (分解)

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{KBr cm}^{-1}$ : 3400, 2975, 2935, 2880,

ると、メタノール流出分画より、黄色粉末が得られた。この粉末を少量のクロロホルム-エタノール混合溶媒で洗い、エタノールで再結晶精製すると、0.38g の標記化合物の黄色結晶が得られた。

融点: 198~200℃ (分解)

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{KBr cm}^{-1}$ : 3600, 3220, 2970, 2930, 2875, 1750, 1650, 1590, 1230, 1005, 955。

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$  中)  $\delta$  ppm: 0.80 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 20- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.32 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 7- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.16 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ , 20- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.24 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ , 7- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.34 (2H, s, 5- $\text{CH}_2$ -), 5.37 (1H, d,  $J=16.9\text{Hz}$ , 17- $\text{CH(H)}$ -), 5.42 (1H, d,  $J=16.9\text{Hz}$ , 17- $\text{CH(H)}$ -), 7.35 (1H, s, 14-H), 7.73 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 11-H), 7.86 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 10-H), 8.18 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 9-H), 8.29 (1H,

1735, 1655, 1595, 1230, 1160, 1070。

特許出願人 株式会社 ヤクルト本社

代理人 井理士 南 孝 夫

